УДК 636.52/58.087.8:612.1

БИБЕН И.А., канд. вет. наук, доц., e-mail: bibenvet@ukr.net,
ЗАЖАРСКИЙ В.В., канд. вет. наук, доц., e-mail: zazharskiyv@gmail.com,
СОСНИЦКАЯ А.А.*, e-mail: dneprvet@ukr.net,
КОЛОСОВА В.С., e-mail: dneprvet@ukr.net
Днепропетровский государственный агроэкономический университет

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИИ *AEROCOCCUS VIRIDANS* НА БИОМОДЕЛИ ОРГАНИЗМА БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Установили, что аэрококки-антагонисты обитают во всех отделах пищеварительного тракта, при этом средний титр в кишечнике составляет 4,1–8,8 lg КОЕ/см^3.

Aerococcus viridans, являясь представителями индигенной микрофлоры, заселяют все открытые полости макроорганизма, но при колонизации кишечника, как экологической ниши обитания, вследствии конкурентного антагонизма за биотоп, препятствуют адгезии тразиторных патогенных и условно-патогенных энтеробактерий.

Ключевые слова: *Aerococcus viridans, белые мыши, пробиотические потенции, адгезивные свойства, колонизационная способность, конкурентный антагонизм.*

Вступление. Основной задачей инфектологии была и остается профилактика и борьба с инфекционной патологией животных и человека. С пастеровских времен достигнуты внушительные успехи в искоренении наиболее опасных эмерджентных инфекций, протекающих по классическому типу эпидемического процесса и сопровождающихся высокой летальностью. Широкое применение биопрепаратов и антимикробных средства наряду с исключительно эффективным воздействием на микробиальные патогены макроорганизма привело к возникновению устойчивых форм прокариот, различного биологического происхождения, и в наиболее широких пределах это проявилось в появлении и глобальном распространении антибиотикорезистентных рас микроорганизмов [1, 2, 6–9, 15–17].

Сложный, длительный и достаточно дорогостоящий процесс изоляции новых продуцентов веществ с антибиотической активностью предполагает поиск альтернативных путей в создании биопратов для лечения и профилактики инфекционной патологии. Наиболее биологически приемлимым является разработка и применение новых пробиотиков и пребиотиков, поиск новых эффективных пробиотических культур микроорганизмов [7, 9, 11, 12, 15].

Установлено важное значение для обеспечения нормального функционирования макроорганизма взаимодействие в системе «микроорганизм-макроорганизм». Нормальные микробиоценозы обеспечивают связь макроорганизма с окружающей средой – трофическую, пищевую, информационную. В микробиоценозах наблюдается устойчивость и уникальность внутренней структуры, иерархия симбиотических и

* Студентки магистратуры ФВМ

синергетических взаимоотношений, входящих в его состав микроорганизмов, внутренний обмен энергией, самоорганизация и обратная связь [2, 4, 6, 8, 10, 15–17].

Микробиоценозы резидентной микрофлоры – это единая система, которая выполняет важнейшие функции в организме: является поставщиком биологически активных веществ, активным провизорным органом с детоксикационными и метаболическими функциями, детерминирует формирование общего иммунобиологического статуса макроорганизма и местного иммунитета и создает неспецифическую резистентность слизистых оболочек кишечной трубки и других органов [1, 2, 4, 10, 12, 13, 17].

Многими исследователями обращено пристальное внимание на особую роль пероксид-продуцирующих резидентных микроорганизмов, как неспецифического защитного фактора против инфекционной патологии различного таксономического подчинения. Одним из наиболее активных продуцентов пероксида водорода является *Aerococcus viridans*, постоянно присутствующий в микробиоценозах внутренних полостей макроорганизма животных. Обладая широким спектром ферментативной активности, этот микроорганизм проявляет антагонистические свойства по отношению к целому ряду представителей патогенной микрофлоры [2, 5, 7, 9, 11].

Чрезвычайно важным аспектом при изучении микробиальной адгезии пробиотиками естественных полостей макроорганизма является то обстоятельство, что микробиальная адгезия пробиотиков выступает одним из наиболее эффективных биологических механизмов превентивной колонизации микробиального биотопа в макроорганизме, как естественно конкурирующего фактора в колонизации данного биотопа патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [1, 2, 5, 9, 11–14].

Цель работы*:* изучение адгезивных свойств и колонизирующей способности пробиотической культуры *Aerococcus viridans*, как важнейших аспектов пробиотических потенций пероксид-продуцирующего прокариота, представителя индигенного микробиоценоза.

Материалы и методы исследований. Работа выполнена на базе научно-исследовательского центра биобезопасности и экологического контроля ресурсов агропромышленного комплекса Днепропетровского государственного аграрно-экономического университета.

Адгезивные свойства и колонизирующую способность в отношении слизистой оболочки кишечного тракта пробиотической культуры *Aerococcus viridans* изучали в опыте на беспородных белых мышах, живой массой 18 – 20 г. Подобрали две аналогичные группы опытных мышей, по 30 голов в каждой (N=60) и 10 животных, в контрольной группе. Опытным мышам вводили per os взвесь исследуемых микроорганизмов в течение 10 и 30 дней. В различные временные сроки после прекращения интродукции аэрококков опытных мышей забивали и готовили срезу и мазки-отпечатки тонкого и толстого кишечника методом непрямой иммуннофлюоресценции по Кунсу [3, 12]. Контрольным животным вместо аэрококков вводили стерильный физраствор.

Для определения количественного распределения аэрококков в организме млекопитающих использовали биомодель – белых мышей, которых скармливали культуру аэрококков в течение 30 дней в объеме 1,0 $см^3$ с содержанием прокариот не менее 1,0 млрд. ж.м.к. Затем животных забивали и исследовали срезы и мазки-отпечатки тонкого и толстого кишечника методом непрямой иммунофлюоресценции по Кунсу. Контролем служил кишечник мышей, получавших вместо культуры аэрококков физраствор.

Было изучено 86 мазков-отпечатков и 260 срезов кишечника. Количество аэрококков определяли для 1 $мм^2$ слизистой оболочки кишечника по алгоритму: $M = a \times (S/s) \times (n/v)$, где a – число аэрококков в поле зрения; S – площадь мазка; s – площадь поля зрения, определяемого с помощью объектмикрометра (при объективе × 90 и окуляре × 8 составляет 0,0062 $мм^2$); n – разведение суспензии; v – объем разведенной суспензии. Адгезивные свойства пробиотической культуры *Aerococcus viridans* изучали развернутым пробирочным методом по методике В.И. Брилис (1986). Рассчитывали средний показатель адгезии (СПА) и индекс адгезивности аэрококков (ИАМ) [3]. Интенсивность адгезивной способности аэрококков определяют по индексу адгезии микроорганизмов (ИАМ), где аэрококки считаются неадгезивными при ИАМ менее 1,75; низкоадгезивными при ИАМ от 1,76 до 2,5; среднеадгезивными при ИАМ от 2,51 до 4,0 и высокоадгезивными при ИАМ более 4,0. Исследование адгезивных свойств аэрококков провели на производственном штамме *Aerococcus viridans BI-07* и трех резидентных культурах (№№ 1–3) аэрококков, изолированных от здоровых цыплят-бройлеров.

Морфо-тинкториальные свойства бактериальных культур транзиторного и резидентного микробиоценоза открытых полостей организма белых мышей изучали общепринятыми бактериологическими методиками на МБИ-15.

Изоляцию, идентификацию и культивирование бактериальных культур микробиоценоза проводили рутинными методами на простых средах и их обогащенных версиях: МПБ и МПА на ОПХ (основе перевара Хоттингера); среды с добавлением лизата крови, гидролизата казеина, аутолизата пекарских дрожжей; капустного отвара, картофельного отвара при 37–38 ^{o}C в течение суток.

Количество живых микробных клеток (ж.м.к.) выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ) изолированных культуры прокариот микробиоценоза организма белых мышей определяли культуральным методом, посевом десятикратных разведений суспензии прокариот на элективный агар с последующим подсчетом выросших колоний и их перерасчетом в КОЕ.

Полученные количественные показатели обработаны на PC с помощью пакета статистических программ «Statistica» с уровнем достоверности не ниже $P \leq 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение. На первоначальном этапе наших исследований провели скрининг основных культуральных и морфологических свойств пробиотической культуры *Aerococcus viridans,*

используя общепринятые методы регистрации базисных характеристик микробионтов.

Прокариоты пробиотической культуры *Aerococcus viridans* являются представителями нормальной микрофлоры макроорганизма и владеют широким спектром антагонистической активности и широкими пробиотическими потенциями. Согласно определителю Берджи аэрококки относятся к отделу Г+ эубактерий и входят в 17 группу Г+ кокков, где находится и род *Aerococcus.* Типичный представитель – вид *Aerococcus viridans.* Аэрококки представляют собой неподвижные кокковидные клетки диаметром 1,0–2,0 мкм, относятся к факультативным анаэробам, лучше растут в микроаэрофильных условиях, формируют мелкие колонии, зеленящие на кровяном агаре. Хемоорганотрофы с окислительным метаболизмом, углеводы расщепляют с кислотообразованием. Каталазонегативны, желатин не разжижают, нитраты не восстанавливают. Температурный оптимум культивирования 36 ± 1°С, рост наблюдается от 10°С, при 45°С – не растут.

При окраске по Граму красились в темно-фиолетовый цвет, имели форму мелких моно- или диплококков, иногда нерегулярных скоплений, были неподвижны.

При изучении колонизационной активности резидентных аэрококков в желудочно-кишечном тракте белых мышей получили нижеследующие экспериментальные данные, изложенные в таблице 1.

Таблица 1

Распределение резидентных аэрококков в желудочно-кишечном тракте 80 белых мышей, M ± m

Название отделов пищеварительного тракта	Количество аэрококков (lg КОЕ/г)		Частота обнаружения аэрококков в %	
	Гомогенат	Содержимое	Гомогенат	Содержимое
Желудок	2,64 ± 0,2	4,1 ± 0,1	15,4 ± 1,2	27,4 ± 3,2
12-перстная кишка	4,82 ± 0,6	4,6 ± 0,6	34,2 ± 6,9	32,3 ± 2,2
Тощая кишка	6,2 ± 0,6	6,3 ± 0,4	32,5 ± 6,6	35,8 ± 5,6
Подвздошная кишка	4,33 ± 0,3	6,9 ± 0,3	54,7 ± 8,7	52,3 ± 8,9
Слепая кишка	4,1 ± 0,3	8,8 ± 0,3	64,8 ± 8,8	70,2 ± 12,3
Сигмовидная кишка	6,6 ± 0,6	7,7 ± 0,3	77,9 ± 12,4	76,4 ± 12,2

Установлено, что в препаратах, полученных от всех опытных животных обнаруживались святящиеся аэрококки, расположенные преимущественно на поверхности эпителия или в непосредственной близости от него, то есть в просвете пищеварительного канала. В тонком, несколько реже в толстом отделе кишечника встречались участки слизистой оболочки, где аэрококки формировали плотные скопления и очень густо колонизировали слизистую, образуя экологические ниши обитания. В тоже время у животных контрольной группы флюоресцирующие микроорганизмы в кишечнике отсутствовали.

При определении антагонистических свойств культур аэрококков в отношении патогенных и условно-патогенных энтеробактерий необходимо

установить степень продукции пероксида водорода и выраженность адгезивных свойств аэрококка. Колонизационная резистентность слизистых оболочек и значение индигенной микрофлоры в значительной мере зависит от адгезии микробной клетки к поверхности слизистой оболочки. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели адгезии *Aerococcus viridans* у производственного штамма и резидентных культур, M ± m

Название культуры аэрококков	Количество аэрококков в МПБ (lg КОЕ/см^3)	Средний показатель адгезии (СПА)	Индекс адгезивности микроорганизмов (ИАМ)
Aerococcus viridans BI-07	9,3 ± 0,1	1,44 ± 0,07	2,79 ± 0,8
Резидентная культура №1	9,1 ± 0,2	1,54 ± 0,04	2,89 ± 0,4
Резидентная культура №2	9,1 ± 0,1	1,42 ± 0,06	2,66 ± 0,14
Резидентная культура №3	9,2 ± 0,2	1,44 ± 0,07	2,66 ± 0,13

Можно констатировать, что аэрококки введенные перорально способны адгезироваться и колонизировать слизистую оболочку кишечника, при этом кратность введения в 10 и 30 дней незначительно сказывается на пробиотической эффективности вводимых прокариот. По биологической активности, способности накапливать бактериальную массу на жидких питательных средах и проявлять адгезивную активность производственный и резидентные культуры, изолированные от здоровых животных, не имеют существенных отличий.

Резюмируя вышеизложенное можно сказать, что благодаря фундаментальным исследованиям инфекционистов гуманного и ветеринарного профиля, коренным образом изменились взгляды на значение нормальной микрофлоры в патогенезе инфекционной патологии, индуцированной факторными патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Была сформирована общебиологическая концепция перехода от «эры антибиотиков» в «эру пробиотиков». Особенно большое значение при разработке пробиотических препаратов стали приобретать пероксид-продуцирующие микроорганизмы, среди которых одним из наиболее активных продуцентов перекиси водорода является *Aerococcus viridans,* обитающий в открытых полостях тела животных и человека, и являющийся индикаторным микробионтом здорового состояния макроорганизма, о чем сообщают в своих работах М.А.Сидоров, В.В. Субботин, Н.В. Данилевская (2000); Г.Н. Кременчуцкий (2001); Малик Н.И. (2002); F. Guarner, G. A. Khan, J. Garisch e.a. (2008); Шевелева М.А. (2009); Анганова Е.В. (2012).

В гуманной и ветеринарной медицине сформировалась тенденция вытеснения антибиотиков пробиотическими препаратами, которую необходимо осуществлять путем разработки и внедрения новых пробиотических микробионтов и пребиотических комплексов для репарации и стабилизации резидентных индигенных микробиоценозов открытых полостей

макроорганизма, что упоминается в работах F. Guarner, G. A. Khan, J. Garisch e.a. (2008); C. Pelucchi, L. Chatenound, F. Turati e.a. (2012).

В исследованиях В.Н. Бабина, И.В. Домарадского, А.В. Дубинина, О.А. Кондракова (1994); М.А.Сидорова, В.В. Субботина, Н.В. Данилевской (2000); Н.В. Павловаой, Ф.С. Киржаева, Р. Лапинскайте (2002); F. Guarner, G.A. Khan, J. Garisch e.a. (2008); четко показано существующая иерархия симбиотических и синергетических взаимоотношений микробионтов, входящих в состав резидентных микробиоценозов, их устойчивость к влиянию изменяющихся факторов внешней среды и уникальность структуры микробиотических коррелятивных связей, перманентный происходящий внутренний обмен энергией, веществами и информацией, самоподдерживающаяся организованность структурных компонентов и обратная связь внешней и внутренней среды микробиоценоза, как провизорного микробиального органа иммуногенеза.

Пробиотические прокариоты *Aerococcus viridans* являются представителями индигенной микрофлоры открытых полостей макроорганизма, формируя резидентные биотопы обитания с конкурентным антагонизмом в отношении транзиторных микробионтов. Стабильность конкретного пробиотического микробиоценоза базируется на гомеостазе и наличии защитно-компенсаторных биомеханизмов, направленных на поддержание стационарного состояния биосистемы микробионтов при увеличении видового биоразнообразия и направленной на противодействие изменению стабильности резидентной микробной ассоциации. Данные положения широко освещаются в работах Н.И Малик (2002); Н.В. Павлова, Ф.С. Киржаев, Р. Лапинскайте (2002); F. Guarner, G. A. Khan, J. Garisch e.a. (2008); N.P. West, D.B. Pyne, J.M. Peake e.a. (2008).

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Важнейшим направлением дальнейших микробиальных исследований является перманентный поиск бактериологическими методами резидентных культур аэрококков с наиболее высокими пробиотическими потенциями, так как колонизационная резистентность кишечника обеспечивается пробиотиками микробиоценоза и их метаболитами, слоем приэпителиальной слизи и является эффективным протективно-компенсаторным неспецифическим биомеханизмом, не допускающим контакт адгезинов патогенных микроорганизмов с рецепторным полем эпителиальных клеток организма-хозяина.

Способность колонизировать слизистую оболочку открытых полостей, особенно кишечной трубки, выраженная адгезивная активность и колонизирующие потенции являются базисными характеристиками биологической ценности культур аэрококков, как микробиальных антагонистов транзиторной микрофлоры.

При искусственной пероральной интродукции пробиотической культуры *Aerococcus viridans* прокариоты адгезируются во всех отделах желудочно-кишечного тракта, в количественном диапазоне от 4,1 до 8,8 lg КОЕ/см^3 в

содержимом пищеварительной трубки, с наиболее частым выделением из сигмовидной и слепой кишки, в 76,4% и 70,2% случаев, соответственно.

Исследованные культуры аэрококков референтного штамма и резидентных изолятов обладают типичными морфологическими и биологическими свойствами вида *Aerococcus viridans,* проявили средний уровень адгезивности, показатели ИАМ находятся в диапазоне от 2,66 до 2,89, накопление пробиотических прокариот в МПБ составило 9,1–9,3 lg КОЕ/см^3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анганова Е.В. Условно-патогенные энтеробактерии: доминирование популяции, биологические свойства, медико-экологическая значимость: автореф. дис. … д-ра биол. наук: 03.02.03 «Микробиология» [Текст] / Е.В. Ангалова. – Иркутск, 2012. – 44 с.

2. Бабин В.Н. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры / В.Н. Бабин, И.В. Домарадский, А.В. Дубинин, О.А. Кондракова // Рос. хим. ж. – 1994. – 38 (6). – С. 66–78.

3. Брилис В.И. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // В.И. Брилис, Т.А. Брилене, Х.П. Ленцнер, А.А. Ленцнер // Лаб. дело. – 1986. - №4. – С. 210-212.

4. Дубинин А.В. Трофические и регуляторные связи кишечной микрофлоры и макроорганизма / А.В. Дубинин, В.Н. Бабин, П.М. Раевский // Клинич. мед. – 1991. – № 7. – С. 24–28.

5. Кременчуцкий Г.Н. Біологічні властивості А-бактерину / Г.Н. Кременчуцкий // Медичні перспективи. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 90–97.

6. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом / С.В. Сидоренко // Клинич. микробил. и антимикр. химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 301–315.

7. Малик Н.И. Новые пробиотические препараты ветеринарного назначения: автореф. дис. … д-ра вет. наук. – М., 2002. – 42 с.

8. Павлова Н.В. Значение нормальной микрофлоры пищеварительного тракта птиц для их организма / Н.В. Павлова, Ф.С. Киржаев, Р. Лапинскайте // Био. журнал для специалистов птицеводческих и животноводческих хозяйств – 2002. - № 2. – С. 4–8.

9. Пробиотики и пребиотики [Электронный ресурс] / [F. Guarner, G. A. Khan, J. Garisch та ін.] // World Gastroenterology Organisation. – 2008. – Режим доступу до ресурсу: http://www.worldgastroenterology.org / UserFiles/file/guidelines/probiotics-russian – 2008.hdf.

10. Сидоров М.А. Нормальная микрофлора животных и ее коррекция пробиотиками / М.А.Сидоров, В.В. Субботин, Н.В. Данилевская // Ветеринария. – 2000. - № 11. – С. 17–22.

11. Шевелева М.А. Современные представления о применении различных групп пробиотических средств при антибиотикотерапии / М.А. Шевелева, Г.Р. Раменская // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54. - № 3,4. – С. 66–74.

12. Culling C.F. A simple method for the isolation of viable epithelial of the gastrointestinal (GI) tract / C.F. Culling, P.E. Reid, L.S. Trueman, W.L. Dunn // Proc. SOC. Exp. Biol. Med. – 1973. – № 142. – P. 434–438.

13. Duval-Iflah Y.S. Comporison of yogurt, heat-treated yogurt, milk and lactose effects on plasmid dissemination in gnotobiotic mice. Ant. Van Leeu. Int. // J. Gen. and Mol. Microbiol. – 2001. – Vol. 79. – №2. – P. 199.

14. Khan, M. Growth-promoting effects of single-dose intragastrically administered probiotics in chickens [Text] / M. Khan, D. Raoult, H. Richeta // British Poultry Science. – 2007. – № 48 (6). – P. 732–735.

15. Pelucchi, C. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis [Text] / C. Pelucchi, L. Chatenound, F. Turati e. a. // Epidemiology. – 2012. - № 23 (3). – P. 410–414.

16. Sazawal, S. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials [Text] / S. Sazawal, G. Hiremath, U. Dhingra e.a. // Lancet Infect. Dis. – 2006. – № 6. – P. 374–382.

17. West, N.P. Probiotics, immunity and exercise: a review [Text] / N.P. West, D.B. Pyne, J.M. Peake e.a. // Exers. Immunol. Rev. – 2009. – № 15 (107). – P. 107–126.

ПРОБІОТИЧНІ ПОТЕНЦІЇ *AEROCOCCUS VIRIDANS* НА БІОМОДЕЛІ ОРГАНІЗМУ БІЛИХ МИШЕЙ / Бібен І.А., Зажарський В.В., Сосницька А.О., Колосова В.С.

Встановили, що аерококи-антагоністи мешкають у всіх відділах травневого тракту, при цьому середній титр у кишковнику складає 4,1–8,8 lg КУО/см^3.

Aerococcus viridans є представниками індигенної мікрофлори, заселяють всі відкриті порожнини макроорганізму, але при колонізації травневого тракту, як нативної екологічної ніши існування, внаслідок конкурентного антагонізму за біотоп, перешкоджають адгезії транзиторних патогених ентеробактерій.

Ключові слова: *Aerococcus viridans, білі миші, пробіотичні потенции, адгезивні властивості, колонізаційна властивість, конкурентний антагонізм.*

PROBIOTIC POTENCY OF *AEROCOCCUS VIRIDANS* ON BIOMODEL OF WHITE MICE ORGANISM / Biben I., Zazharskij V., Sosnyts`ka A., Kolosova V.

Introduction. *Aerococcus viridans is a ubiquitous resident representative of the normal microbiocenosis of open cavities in animals and humans, an indicator of the health status of the macroorganism in relation to the quantitative and qualitative composition of the microbial community, primarily the intestinal tube. Aerococci belong to the active products of hydrogen peroxide and, possessing pronounced probiotic potencies, are able to enter into a competitive antagonistic relationship with the transient microflora for the ecological niche in the macroorganism, in this case, the surface of the mucosa of open cavities.*

The goal of the work *was to study of adhesive properties and colonizing ability of the probiotic culture of Aerococcus viridans, as the most important aspects of the probiotic potencies of the peroxide-producing prokaryote.*

Results of research and discussion. *In the homogenates of all examined parts of the intestine, the aerococci were contained in a sufficiently large amount, which indirectly indicates a strong association of the antagonists with the mucosa of the gastrointestinal tract.*

As a result of the experimental work, it was established that aerococci-antagonists presented in all parts of the digestive tract. The frequency of their detection was correlative depending on the content of antagonists in this or that part of the intestine. In the largest number of aerococci were recorded in the large intestine. Taking into account that the probiotic prokaryotes of Aerococcus viridans are representatives of the indigenous microflora, they populate all open cavities of the macroorganism, with an average titer of 4.1–8.8 lg CFU/cm^3.

Conclusions and perspectives of further research. *Thus, it can be argued that aerococci have the ability to attach and colonize the surface of the intestinal mucosa, occupying their ecological niches and thus, due to competitive antagonism over the biotope, interfere with the adhesion of tracer pathogenic and opportunistic enterobacterias, which generally characterizes aerococci as microbionts possessing pronounced probiotic potencies.*

Keywords: *Aerococcus viridans, white mice, probiotic potency, adhesive properties, colonization ability, competitive antagonism.*

REFERENCES

1. Anhanova, E.V. (2012). Uslovno-patogennyye enterobakterii: dominirovaniye populyatsii, biologicheskiye svoystva, mediko-ekologicheskaya znachimost [Opportunistic

enterobacteria: population dominance, biological properties, medico-ecological significance]. *Extended abstract of Doctor's thesis.* Irkutsk [in Russian].

2. Babin, V.N., Domaradskiy, I.V., Dubinin, A.V. & Kondrakova, O.A. (1994). Biokhimicheskiye i molekulyarnyye aspekty simbioza cheloveka i yego mikroflory [Biochemical and molecular aspects of human symbiosis and its microflora]. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal – Russian Chemical Journal*, 38(6), 66-78 [in Russian].

3. Brilis, V.I., Brilene, T.A., Lentsner, H.P. & Lentsner, A.A. (1986). Metodika izucheniya adgezivnogo protsessa mikroorganizmov [A technique for studying the adhesive process of microorganisms]. *Laboratornoye delo – Laboratory work,* 4, 210-212 [in Russian].

4. Dubinin, A.V., Babin, V.N. & Rayevskiy, P.M. (1991). Troficheskiye i regulyatornyye svyazi kishechnoy mikroflory i makroorganizma [Trophic and regulatory connections of intestinal microflora and macroorganism]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*, 7, 24-28 [in Russian].

5. Kremenchutskyi, H.N. (2001). Biolohichni vlastyvosti A-bakteryn [Biological Properties of A-Bacterin]. *Medychni perspektyvy – Medical Perspective*, *Vol. 6, 3,* 90-97 [in Ukrainian].

6. Sidorenko, S.V. (2001). Infektsionnyy protsess kak «dialog» mezhdu khozyainom i parazitom [Infectious process as a "dialogue" between the host and parasite]. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy,* Vol.3, 4, 301-315 [in Russian].

7. Malik, N.I. (2002). Novyye probioticheskiye preparaty veterinarnogo naznacheniya [New probiotic preparations for veterinary purposes]. *Extended abstract of Doctor's thesis.* Moscow [in Russian].

8. Pavlova, N.V., Kirzhayev, F.S. & Lapinskayte, R. (2002). Znacheniye normal'noy mikroflory pishchevaritel'nogo trakta ptits dlya ikh organizma [Value of normal microflora of the digestive tract of birds for their organism]. *Bio zhurnal dlya spetsialistov ptitsevodcheskikh i zhivotnovodcheskikh khozyaystv – Biological magazine for specialists of poultry and livestock farms* 2, 4-8 [in Russian].

9. Guarner, F., Khan, G.A., Garisch, J. et al. (2008). Probiotiki i prebiotiki [Probiotics and prebiotics]. *worldgastroenterology.org*. Retrieved from: http://www.worldgastroenterology.org /UserFiles/file/guidelines/ probiotics-russian – 2008.hdf [in Russian].

10. Sidorov, M.A., Subbotin, V.V. & Danilevskaya, N.V. (2000). Normal'naya mikroflora zhivotnykh i yeye korrektsiya probiotikami [Normal microflora of animals and its correction by probiotics]. *Veterinariya – Veterinary Medicine*, 11, 17-22 [in Russian].

11. Sheveleva, M.A. & Ramenskaya, G.R. (2009). Sovremennyye predstavleniya o primenenii razlichnykh grupp probioticheskikh sredstv pri antibiotikoterapii [Modern ideas on the use of various groups of probiotic drugs in antibiotic therapy]. *Antibiotiki i khimioterapiya – Antibiotics and chemotherapy,* Vol. 54, 3, 4, 66-74 [in Russian].

12. Culling, C.F., Reid, P.E., Trueman, L.S. & Dunn, W.L. (1973). A simple method for the isolation of viable epithelial of the gastrointestinal (GI) tract. *Proc. SOC. Exp. Biol. Med.* 142, 434-438.

13. Duval-Iflah, Y.S. (2001). Comporison of yogurt, heat-treated yogurt, milk and lactose effects on plasmid dissemination in gnotobiotic mice. Ant. Van Leeu. Int. *J. Gen. and Mol. Microbiol. Vol. 79*, 2, 199.

14. Khan, M., Raoult, D. & Richeta, H. (2007). Growth-promoting effects of single-dose intragastrically administered probiotics in chickens. *British Poultry Science,* 48 (6), 732-735.

15. Pelucchi, C., Chatenound, L., Turati, F. et al. (2012). Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology,* 23 (3), 410-414.

16. Sazawal, S., Hiremath, G., Dhingra, U., Malik, P., Deb, S. & E Black, R. (2006). Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis,* 6, 374-382.

17. West, N.P., Pyne, D.B., Peake, J.M. & Cripps, A.W. (2009). Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exercise Immunology Review,* 15, 107-126.